



MINISTERIO
DE CIENCIA,
Y TECNOLOGIA



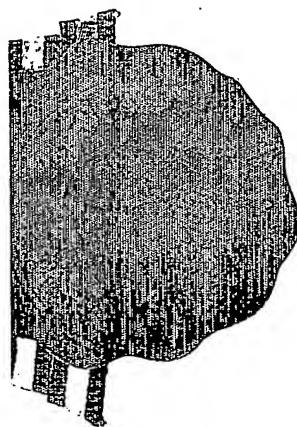
Oficina Española
de Patentes y Marcas

REC'D 09 JUN 2004
WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200300172, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 23 de Enero de 2003.

Madrid, 15 de Abril de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



23 ENE

2303



INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200300172

(1) MODALIDAD

 PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ADICIÓN A LA PATENTE
- SOLICITUD PROVISIONAL
- CAMBIO DE MODALIDAD
- TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
- PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

'03 ENE 23 11:24

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL
ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD
ESPAÑOLACÓDIGO PAÍS
ES

DNI/CIF

CNAE
PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO RONDA DEL GENERAL MITRE, 151

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

(7) INVENTORES: APELLIDOS

- 1- TERRICABRAS BELART
- 2- SEGARRA MATAMOROS
- 3- ALVAREZ-BUILLA GOMEZ
- 4- VAQUERO LOPEZ

NOMBRE

EMMA
VICTOR MANUEL
JULIO
JUAN JOSE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

CÓDIGO

ES
ES
ES
ES

(8)

 EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

 INVENC. LABORAL (1,2) CONTRATO (3-5) SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d] PIRIMIDIN-6-CARBONITRILo

 SI NO

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

FECHA

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO)(RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ (232(1)) Colegiado número 149

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 62
- N.º DE REIVINDICACIONES: 18
- DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:
- LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:
- RESUMEN
- DOCUMENTO DE PRIORIDAD
- TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

- DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
- JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD
- HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
- PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
- CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
- OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ
por su compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión;
para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el
BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P 200600172

(1) MODALIDAD

PATENTE DE INVENCIÓN

MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ADICIÓN A LA PATENTE
- SOLICITUD PROVISIONAL
- CAMBIO DE MODALIDAD
- TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
- PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

03 ENE 23 11:24

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

1218

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO

LOCALIDAD

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA

NACIONALIDAD

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

(7) INVENTORES: APELLIDOS

5- MINGUEZ ORTEGA

NOMBRE

JOSE MIGUEL

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO

ES

(8)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

INVENC. LABORAL (1,2) CONTRATO (3-5) SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

SI NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNASE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ (232(1)) Colegiado número 149

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 62

N.º DE REIVINDICACIONES: 18

DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:

LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:

RESUMEN

DOCUMENTO DE PRIORIDAD

TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ

por mi compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200700172

FECHA DE PRESENTACIÓN

23 Enero 2003

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se especifica en la parte descriptiva. También se describe un procedimiento de preparación de dichos compuestos y su uso para tratar enfermedades mediante la inhibición de PDE7.

GRÁFICO

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



⑫

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DATOS DE PRIORIDAD			②1 NÚMERO DE SOLICITUD 200300172
③1 NÚMERO	③2 FECHA	③3 PAÍS	②2 FECHA DE PRESENTACIÓN 23 Enero 2003
⑦1 SOLICITANTE (S) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.			⑥2 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151 Barcelona - 08022, España	NACIONALIDAD Española		
⑦2 INVENTOR (ES) 1) EMMA TERRICABRAS BELART, 2) VICTOR MANUEL SEGARRA MATAMOROS, 3) JULIO ALVAREZ-BUILA GOMEZ, 4) JUAN JOSE VAQUERO LOPEZ Y 5) JOSE MIGUEL MINGUEZ ORTEGA			
⑤1 Int. Cl.	GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)		
⑤4 TÍTULO DE LA INVENCIÓN "NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d] PIRIMIDIN-6-CARBONITRILLO"			

⑤7 RESUMEN

Nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que los símbolos R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se especifica en la parte descriptiva. También se describe un procedimiento de preparación de dichos compuestos y su uso para tratar enfermedades mediante la inhibición de PDE7.

NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d]PIRIMIDIN-6-CARBONITRILO

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de fosfodiesterasa 7 (PDE7) y por tanto son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cílicos (PDE) comprenden una superfamilia de proteínas que comparten la capacidad de hidrolizar nucleótidos cílicos como el cAMP (3',5'-monofosfato de adenosina cílico) y/o cGMP (3',5'-monofosfato de guanosina cílico). Los nucleótidos cílicos son segundos mensajeros intracelulares esenciales para integrar señales de muchos estímulos extracelulares (por ejemplo, hormonas, neurotransmisores) en respuestas celulares apropiadas. La inhibición de PDE conduce a un aumento en el nivel intracelular de nucleótidos cílicos, que modulan muchas de las vías de señalización celular y, en algunos casos, conducen a efectos terapéuticos beneficiosos (*Trends in Medicinal Chemistry. Drug News Perspect Dec 2000 13 (10)*).

Las proteínas de la superfamilia de las fosfodiesterasas comparten al menos un 50% de homología en la secuencia y un dominio catalítico común. Entre las fosfodiesterasas, las homologías superiores al 65% definen las familias de fosfodiesterasas, en las que las proteínas muestran otras características estructurales comunes. Hasta la fecha, se han descrito 11 familias de fosfodiesterasas, incluyendo cada una uno o más genes y varias isoformas de proteínas. Por ejemplo, la familia PDE1 incluye al menos tres genes, PDE1A, PDE1B y PDE1C. PDE1A da lugar a dos isoformas, PDE1A1 y PDE1A2 que tienen distinta distribución en los tejidos (*Dousa. 1999. Kidney International 55: 29-62*).

Los miembros de la familia PDE7 hidrolizan de forma específica el cAMP con una alta afinidad ($K_m \sim 0,2 \mu M$). A diferencia de otras fosfodiesterasas específicas del cAMP como PDE3 y PDE4, las proteínas de la familia PDE7 no se ven inhibidas por el cGMP. El primer miembro de la familia de PDE7, PDE7A2, se identificó en 1993 (*Michaeli et al. J Biol Chem. 1993 Jun 15;268(17):12925-32*). Hasta ahora se han descrito dos genes y hasta cinco isoformas (*Han et al. J Biol Chem. 1997 Jun 27;272(26):16152-7; Hetman et*

al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Jan 4;97(1):472-6; Sasaki et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 May 19;271(3):575-83; US-6146876).

Las isoformas de PDE7 se expresan en muchos tejidos humanos diferentes, incluyendo
5 las células epiteliales de las vías respiratorias, el cerebro, el corazón, el hígado, el
páncreas, la glándula tiroides, el músculo esquelético y el tejido linfoide (Miró et al.
Synapse. 2001 Jun;40(3):201-14.; Fuhrmann et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999
Feb;20(2):292-302; Gardner et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 May
27;272(1):186-92; Han et al. *J Biol Chem.* 1997 Jun 27;272(26):16152-7; Bloom & Beavo.
10 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Nov 26;93(24):14188-92.; Hoffmann et al. *Cell Biochem
Biophys.* 1998;28(2-3):103-13.).

Entre las isoformas de PDE7A, la proteína PDE7A1 se expresa en los linfocitos B y T. En
particular, en los linfocitos CD4+ T, se ha demostrado que la PDE7A1 es necesaria para
15 la activación celular después de la estimulación dependiente del receptor de los linfocitos
T (Lee et al. *Cell Signal.* 2002 Mar;14(3):277-84; Nakata et al. *Clin Exp Immunol.* 2002
Jun;128(3):460-6; Lee et al. *Cell Signal.* 2002 Mar;14(3):277-84; Glavas et al. *Proc Natl
Acad Sci U S A.* 2001 May 22;98(11):6319-24. Li et al. *Science.* 1999 Feb
5;283(5403):848-51; Kanda et al. *Biochem Pharmacol.* 2001 Aug 15;62(4):495-507).
20 Aunque las isoformas de las PDE3 y PDE4 también se expresan en los linfocitos T, solo
las PDE4 y PDE7 parecen ser relevantes para la respuesta funcional de estas células
(Giembycz et al. *Br J Pharmacol.* 1996 Aug;118(8):1945-58).

También se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP en células de
25 leucemia usando inhibidores de PDE4 puede dar como resultado la inducción de
apoptosis o muerte celular programada que conduce a un efecto terapéutico útil para el
tratamiento de leucemia linfocítica crónica (Lerner et al. *Leuk Lymphoma.* 2000 Mar;37(1-
2):39-51; Kim & Lerner. *Blood.* 1998 Oct 1;92(7):2484-94.).
30 A la vista de la distribución en los tejidos y el papel funcional de las proteínas PDE7, se
han descrito inhibidores de PDE7 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o
prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser
mejorados mediante la inhibición de proteínas PDE7 tales como asma, dermatitis atópica,
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II,
35 leucemia linfoide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de alopacido tras

trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa. En particular, dada su relevancia para la función de los linfocitos T, los inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Véase, por ejemplo, **Bioorganic**

5 **and Medicinal Chemistry Letters**, 11 (2001) 1081-1083; **J. Med. Chem.**, 2000, 43, 683-689; **Drug Data Report** 2002, 24(1): 76 / **WO 01/74786 A1** ; **Drug Data Report** 2002, 24(7): 639 / **WO 02/28847 A1**; **Drug Data Report** 2002, 24(8): 703 / **WO 02/40449 A1**; **Drug Data Report** 2002, 24(3): 262 / **WO 01/98274 A2**.

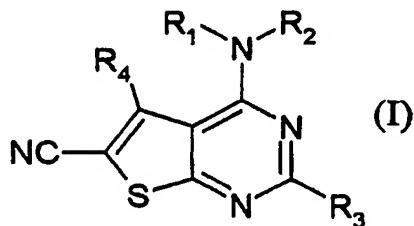
10 Hasta ahora ningún compuesto que tenga capacidad de inhibición de PDE7 ha llegado al mercado aunque algunos se han ensayado biológicamente.

A pesar del gran número de inhibidores potentes y selectivos disponibles para otras PDE como PDE4 y PDE5, algunos de los cuales están sometidos a evaluación clínica, existe 15 la necesidad de potentes inhibidores de PDE7, de forma específica los que sean eficaces en bajas concentraciones, con preferencia en el intervalo nanomolar.

Los autores de la presente invención han descubierto que una nueva serie de derivados 20 de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo son potentes inhibidores de las enzimas PDE7 y por tanto son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de 25 enzimas PDE7, tales como asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfoide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto trás trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa. En particular, dada su relevancia para la función de 30 los linfocitos T, los inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar combinados con otros 35 fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de dichas enfermedades. Por ejemplo, pueden ser usados en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre inhibidores de PDE4, antagonistas de receptores de adenosina A_{2A}, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), inhibidores de COX-2, inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y esteroides.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



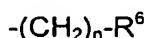
5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que

- R₁ y R₂ bien

(a) representan independientemente :

- (i) un átomo de hidrógeno
- 10 (ii) un grupo seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, carboxi, oxo, amino, mono- o di-alquilamino;
- 15 (iii) un grupo de fórmula

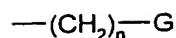


20 en la que n es un número entero de 0 a 4 y R⁶ representa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo

o bien

- (b) R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alquilaminoacilo, nitro, ciano o trifluorometilo;

- R_3 es un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo bicíclico que comprende de cero a cuatro heteroátomos, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes 5 seleccionados de:

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo y alquieno, que están opcionalmente sustituidos con uno 10 o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- (iii) grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilenodioxi, ariloxi, alquilitio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

15

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo

En los documentos WO98/06722, WO00/59912, WO02/49650 se han descrito ciertos 20 derivados de aminotieno[2,3-d]pirimidin de estructura similar, que no entran dentro del alcance de la presente invención.

Otros aspectos de la presente invención son a) un procedimiento para la preparación de los compuestos, b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, c) el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento 25 para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de fosfodiesteras-7 (PDE7), y d) métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de alivio mediante la inhibición de fosfodiesteras 7 (PDE7), comprendiendo dichos métodos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite tratamiento.

30

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son

"alquilo inferior" que tienen de 1 a 8, con preferencia, de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, 5 terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

Cuando se menciona que los radicales alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos se 10 pretende incluir los radicales alquilo lineales o ramificados tal como se define anteriormente, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 o 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

15 El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, preferiblemente átomos de fluor, y grupos hidroxi o radicales alcoxi no sustituidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquenilo incluye radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 20 20 átomos de carbono, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono. El término alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Más preferiblemente, los radicales alquenilo son radicales "alquenilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que los radicales alquenilo sean mono o 25 diinsaturados.

Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

30 Cuando se menciona que los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos se pretende incluir radicales alquenilo lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, con preferencia, átomos de flúor, grupos hidroxi o radicales alcoxi no sustituidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquinilo incluye radicales mono- o 5 poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que los radicales alquinilo sean mono o diinsaturados.

10

Los ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 2-propinilo 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Cuando se menciona que los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos se pretende incluir radicales alquinilo lineales o ramificados como se han definido antes, 15 que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, con 20 preferencia, átomos de flúor, grupos hidroxi o radicales alcoxi no sustituidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquíleno incluye restos alquilo divalentes que, de forma típica, tienen de 1 a 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono.

25

Ejemplos de radicales alquíleno C₁-C₄ incluyen radicales metíleno, etíleno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. Los grupos alquíleno están de forma típica no sustituidos.

Cuando está presente un radical alquíleno como sustituyente en otro radical, se 30 considerará que es un único sustituyente, y no como un radical formado por dos sustituyentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es un grupo alquíleno tal como se define anteriormente que está ligado a dos átomos de oxígeno.

35

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxy) incluye radicales que contienen grupos oxi lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son "alcoxi inferior" que tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más 5 preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alcoxi está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi. Preferiblemente está no sustituido.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-10 butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquiltio incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 15 átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquiltio está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi. Preferiblemente está no sustituido.

20

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

25

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un radical -NH- divalente. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales "monoalquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo monoalquilamino está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi. Preferiblemente está no sustituido.

35

Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

5

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino incluye radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a los mismos. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo. Un grupo dialquilamino está de forma típica no sustituido o sustituido, en cada uno de los radicales alquilo, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi. Preferiblemente está no sustituido.

15

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(i-propil)amino, di(terc-butil)amino, terc-butil(metil)amino, terc-butil(etil)amino, terc-butil(n-propil)amino, terc-butil(i-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(i-propil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(i-propil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(terc-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(i-propil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, sec-butil(hidroximetil)amino, terc-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(i-propil)amino, n-butil(hidroxietil)amino, sec-butil(hidroxietil)amino, terc-butil(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(i-propil)amino, n-butil(hidroxipropil)amino, sec-butil(hidroxipropil)amino, terc-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(trifluorometil)amino.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término hidroxialquilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar uno cualquiera de los cuales sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

5 Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones 10 alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y están unidos a un radical oxicarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales "alcoxicarbonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alcoxicarbonilo está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 15 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxi. Preferiblemente está no sustituido.

Los radicales alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, 20 hidroximetoxicarbonilo, 2-hidroxietoxicarbonilo y 2-hidroxipropoxicarbonilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término acilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 1 a 12 átomos de carbono unidos a un radical carbonilo. Más 25 preferiblemente los radicales acilo son radicales "acilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Así, de forma típica es un radical de fórmula -COR. Los grupos acilo están de forma típica no sustituidos.

30 Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearilo y palmitilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alcoxiacilo es un grupo alcoxi, tal como se define anteriormente, unido a un grupo acilo tal como se define anteriormente.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo acilamino es un grupo acilo, tal como se define anteriormente, unido a un grupo amino.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo mono- o di-alquilaminoacilo es un 5 grupo mono- o di-alquilamino, tal como se define anteriormente, unido a un grupo acilo tal como se define anteriormente.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica 10 un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se considera que un radical policíclico es un radical arilo si al menos uno de los ciclos es un arilo.

Un radical arilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo por 1, 2 15 3 o 4 sustituyentes. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de forma típica entre los átomos de halógeno, los grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilendoxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, 20 alcoxicarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y los grupos alquilo y alquileno que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Cuando un grupo fenilo está presente como sustituyente, de forma típica solamente uno de dichos 25 sustituyentes fenilo está presente. Los sustituyentes preferidos en un grupo arilo son los átomos de halógeno, los grupos alcoxi no sustituidos C₁.C₄, los grupos alquilo no sustituidos C₁.C₄, los grupos nitro, los grupos trifluorometilo, los grupos alquilendoxi no sustituidos C₁.C₃, y los grupos alcoxicarbonilo no sustituidos en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término ariloxi incluye los grupos arilo conectados a un átomo de oxígeno.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heteroarilo incluye un sistema de anillo de 5 a 14 miembros monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Se considera que un radical 35 policíclico es un radical heteroarilo si al menos uno de los ciclos es un heteroarilo.

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo,

5 isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo.

Los radicales preferidos son oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, pirazinilo y pirimidinilo.

10 Un radical heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando un radical heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de forma típica entre los átomos de halógeno, los grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilendoxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, aloxicarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y los grupos alquilo y alquíleno que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Cuando un grupo fenilo está presente como sustituyente, de forma típica solamente uno de dichos sustituyentes fenilo está presente. Los sustituyentes preferidos en un grupo heteroarilo son los átomos de halógeno, los grupos alcoxi no sustituidos C₁, 15 C₄, los grupos alquilo no sustituidos C₁–C₄, los grupos nitro, los grupos trifluorometilo, los grupos alquilendoxi no sustituidos C₁–C₃, y los grupos aloxicarbonilo no sustituidos en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente los grupos heteroarilo están no sustituidos.

20 25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

30 Preferiblemente, es ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un radical cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido y de forma típica está no sustituido. Cuando un radical cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquenilo incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquenilo tiene de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono.

5 Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente, es ciclopentenilo o ciclohexenilo. Un radical cicloalquenilo puede estar no sustituido o sustituido y de forma típica está no sustituido. Cuando un radical cicloalquenilo tiene 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, por lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los

15 átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

De forma típica, cuando un radical cíclico tiene un puente con un radical alquenilo, el

20 radical de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, de forma típica un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro o flúor. Cuando el término halo se usa como prefijo tiene el mismo

25 significado.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nitrico y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico,

oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, 5 arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
10
4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35 4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30 4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20 5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-

25 carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-Bencil-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-benzoico

20 Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico

2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)metilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Conforme a una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I) R_1 y R_2 bien:

(a) representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos seleccionados de grupos alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de

carbono y que están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxi o grupos cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
o bien

5 (b) R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $C_1.C_4$ que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

10 Preferiblemente, R_1 y R_2 bien:

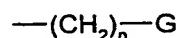
15 (a) representan independientemente grupos seleccionados entre grupos alquilo, alquenilo o alquinilo que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono y que pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxi o cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono; o

20 (b) R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $C_1.C_4$ que están a su vez no sustituidos o sustituidos con un grupo hidroxi.

25 De forma más preferida R_1 bien a) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o b) forma junto con R_2 y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

30 También de forma preferida R_2 bien a) representa un grupo seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y di-alquilamino o b) forma junto con R_1 y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

En otra realización de la presente invención R_3 representa un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo
5 monocíclico que comprende de cero a un heteroátomos, estando dicho grupo arilo o
heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4,
sustituyentes seleccionados de:

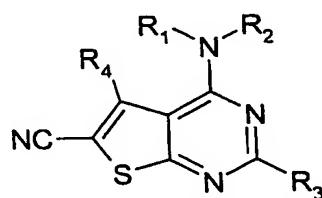
10 (i) átomos de halógeno;
(ii) grupos alquilo C_1-C_8 no sustituidos, grupos alcoxi C_1-C_8 no sustituidos,
grupos alquilenodioxi, nitro, trifluorometilo y grupos aloxicarbonilo no
sustituidos que tienen una parte alquilo C_1-C_8 .

Más preferiblemente, R_3 representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo o
15 bencilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1,
2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

20 (i) átomos de halógeno;
(ii) grupos alquilo C_1-C_8 no sustituidos, grupos alcoxi C_1-C_8 no sustituidos,
grupos alquilenodioxi C_1-C_3 , grupos nitro, trifluorometilo y grupos
aloxicarbonilo no sustituidos que tienen un parte alquilo C_1-C_8 .

En otra realización adicional de la presente invención R_4 representa un átomo de
hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 no sustituido o un grupo arilo C_5-C_{14} no sustituido. De
25 forma típica R_4 representa un grupo alquilo C_1-C_4 no sustituido. Más preferiblemente R_4
res un grupo metilo.

Los compuestos más preferidos de la presente invención son los de fórmula (I):



30 o sales farmaceúticamente aceptables de los mismos en la que:

- R_1 y R_2 bien:

5 (a) representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos seleccionados de grupos alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de carbono y que están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxi;

o bien

10 (b) R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $C_1.C_4$ que están a su vez no sustituidos o sustituidos por un grupo hidroxi;

15 • R_3 representa un grupo seleccionado entre los grupos fenilo, piridilo o bencilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:

(i) átomos de halógeno;

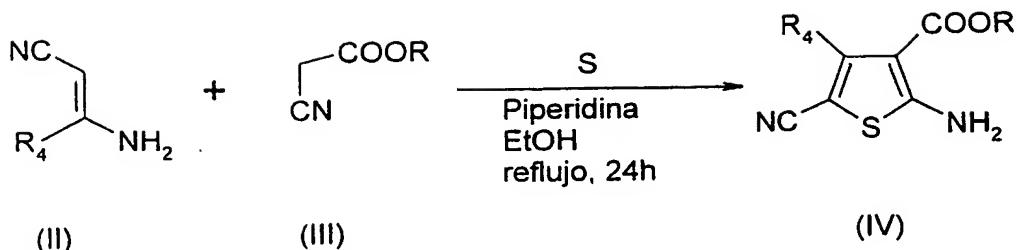
20 (ii) grupos alquilo $C_1.C_8$ no sustituidos, grupos alcoxi $C_1.C_8$ no sustituidos, grupos alquilenodioxi $C_1.C_3$ no sustituidos, grupos nitro, trifluorometilo y grupos alcoxicarbonilo no sustituidos que tienen un parte alquilo $C_1.C_8$.

- R_4 representa un grupo alquilo $C_1.C_4$ no sustituido.

En otro aspecto, la presente invención incluye un proceso de síntesis para la preparación 25 de los compuestos de fórmula (I) que se representa en el Esquema 3 y comprende las etapas de (a) hacer reaccionar la tienopirimidinona de fórmula (VI) a reflujo con un agente de cloración, (b) eliminar el exceso de agente de cloración después de enfriar, (c) aislar opcionalmente la clorotienopirimidina de fórmula (VII) y (d) hacer reaccionar la clorotienopirimidina de fórmula (VII) con una amina (VIII) en una atmósfera cerrada a 30 temperaturas que varían de 40°C a 120°C.

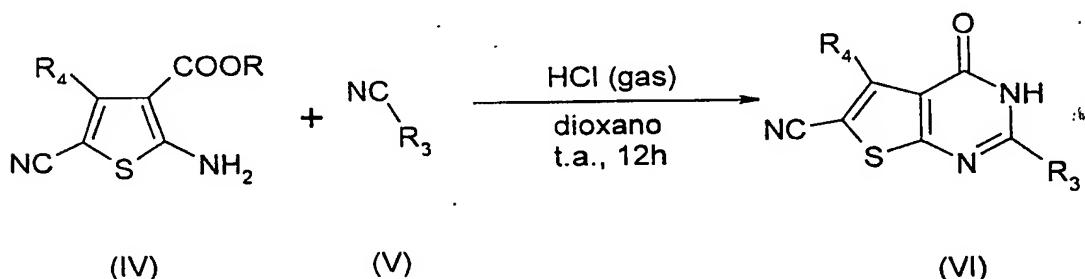
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por uno de los procesos descritos a continuación

ESQUEMA 1



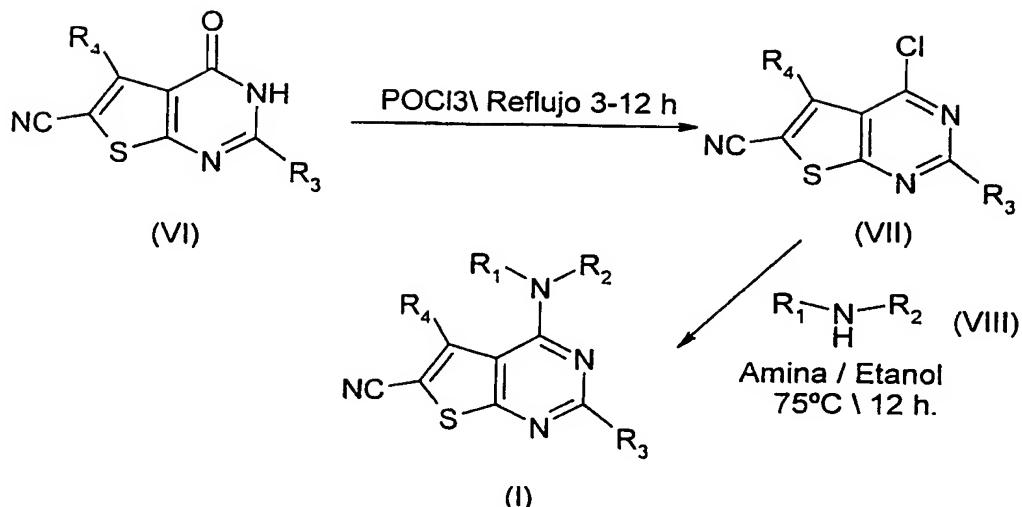
Siguiendo la descripción del documento GB 1 454 529, se añaden un éster etílico de 5 ácido acético (III), azufre elemental y una cantidad catalítica de piperidina a una solución de un 3-aminonitrilo α,β -insaturado (II) en etanol. La mezcla se calienta hasta 50-60 °C hasta que se inicia la reacción, lo cual se pone de manifiesto por un aumento de la temperatura de la mezcla hasta la región de 90-100°C. Después de que la temperatura comience a descender, se lleva la mezcla a reflujo durante otras 24 horas. El sólido 10 formado después de enfriar [un éster alquílico de un ácido 2-amino-5-ciano-tiofeno-3-carboxílico sustituido en posición 4 (IV)] se recoge por filtración y se recristaliza en etanol.

ESQUEMA 2



15 Se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante 2 horas a través de la mezcla del éster alquílico de un ácido 2-amino-5-ciano-tiofeno-3-carboxílico sustituido en posición 4 (IV) y el nitrilo (V) correspondiente en dioxano. A continuación, se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se tritura con éter dietílico. El precipitado obtenido se filtra, se seca 20 y la tienopirimidinona (VI) correspondiente se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

ESQUEMA 3



Se lleva a reflujo durante 3 a 12 horas una solución de la tienopirimidinona (VI) correspondiente en oxicloruro de fósforo. Después de enfriar se elimina el POCl₃ a

5 presión reducida, se disuelve el residuo en diclorometano y se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y luego salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora proporcionando la 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (VII) bruta correspondiente, que se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

10

Se añade una amina (VIII) a una solución de la 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (VII) en etanol en un frasco que podía cerrarse. Se cierra el frasco con un tapón de polipropileno y se calienta durante toda la noche en una estufa convencional a una temperatura comprendida entre 40° y 120°C, preferiblemente entre 60 y 85°C. Después de enfriar, se

15 elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida proporcionando la tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (I) final.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

20 **Procedimiento de ensayo de PDE7**

Todos los compuestos se resuspenden en DMSO en una concentración madre de 10 mM. Los compuestos se ensayan en concentraciones que varían de 1 mM a 1 nM con el fin de calcular una IC₅₀. Todas las diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos.

Para cada reacción, se vierten 10 microlitros de compuestos diluidos en placas de ensayo de "baja unión". Se añaden a cada pocillo 80 microlitros de una mezcla de reacción que contiene Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM y 3',5'[3H]-cAMP 15 nM (aproximadamente 150000 dpm). La reacción se inicia añadiendo 10 microlitros de una
5 solución que contiene PDE7 a la mezcla de reacción. La placa se incuba entonces bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, se detiene la reacción con 50 microlitros (0,89 mg) de microesferas de PDE SPA (Amersham Pharmacia Biotech RPNQ0150) y se deja que la mezcla resultante sedimente durante 20 minutos antes de realizar el recuento en un contador de placas de microvaloración.

10 Usando el ensayo descrito anteriormente, se determinó que la IC_{50} de todos los compuestos de los ejemplos era menor que 10 micromolar y los compuestos de los Ejemplos 2-8, 10, 11, 13-17, 20-22, 24, 26, 27, 29, 31, 33-39, 41-49 mostraron una IC_{50} menor que 1 micromolar.

15 Los resultados de la inhibición de PDE7 muestran que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes de fosfodiesterasa 7 (PDE7) y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7, tales como asma, dermatitis atópica,
20 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfoide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden ser usados en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre inhibidores de PDE4, antagonistas de receptores de adenosina A_{2A}, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), inhibidores de COX-2, inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y esteroides.

30 Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7, así como un procedimiento para tratar un sujeto que padece un
35 estado patológico o enfermedad susceptible de alivio mediante la inhibición de PDE7, que

comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que
5 comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) o una de
sus sales farmacéuticamente aceptables, combinada con un excipiente
farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo
puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso,
de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realizará
10 dilución adicional antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan
en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o
inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o
15 con las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son
bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependerán *inter alia* del
procedimiento de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos,
20 comprimidos de liberación retrasada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para
inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvos secos o preparaciones
líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos el
compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos
bien conocidos en la técnica.

25 Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los
diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea
junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden
contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente
30 de una de sus sales.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o
suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro
derivado del compuesto activo asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un
35 jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la

invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociada con agua, junto con un agente de suspensión y un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales 5 solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que se pueden disolver en medios acuosos exentos de pirógenos o en otro fluido para inyección parenteral apropiado.

Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, 10 cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden elaborar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las dosis eficaces varían normalmente en el intervalo de 10 a 600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, con preferencia de 1 a 4 tratamientos por día.

15 La presente invención se ilustrará con más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se aportan a modo únicamente ilustrativo y no se interpretarán como limitantes.

Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 200 o 300 MHz y los espectros de RMN de 20 ^{13}C se registraron a 75 MHz, en un aparato Varian Unity 300. Los desplazamientos químicos se expresan como valores δ (ppm). Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron en un aparato de HPLC-MS Agilent 1100-MSD-20, como Cl (ionización química) (CH_4). Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin-Elmer DSC-7. Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro de IR-FT Perkin-Elmer IR-FT Spectrum 2000, bien en pastillas de KBr o en un film de CHCl_3 y las bandas espectrales se expresan en cm^{-1} . El análisis elemental se llevó a cabo en un aparato rápido Heraeus CHN-O.

EJEMPLOS DE PREPARACIONES:

PREPARACIÓN 1

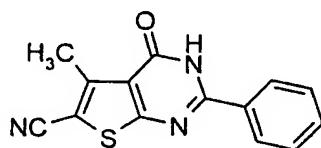
5 **Éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico**

Se añadieron azufre elemental (0,01 mol), éster etílico del ácido cianoacético (0,01 mol) y una cantidad catalítica de piperidina a una solución de 3-aminocrotonitrilo (0,01 mol) in 30 ml de etanol. La mezcla se calentó inicialmente a 50-60°C hasta que se inició la reacción, 10 momento en el cual se elevó la temperatura hasta 90-100°C. Cuando la temperatura de reacción comenzó a descender, se llevó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se recogió por filtración el sólido formado después de enfriar y se recristalizó en etanol, proporcionando el compuesto del epígrafe (65% de rendimiento) como un sólido color pardo.

15 p.f. 200-202 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,60 (s ancho, 2H), 4,32 (c (cuatriplete), J=7,1 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (t, J= 7,1 Hz, 3H).

PREPARACIÓN 2

20 **5-Metil-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.**



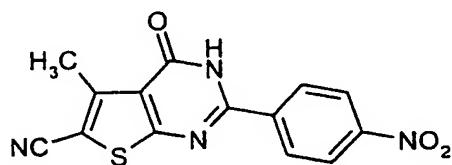
Se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una mezcla de 25 éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,003 mol) y benzonitrilo (0,0045 mol) en 20 ml de dioxano durante 2 horas. A continuación, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, seguidamente se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con éter dietílico. Se obtuvo un precipitado, se filtró y se secó proporcionando (92% de rendimiento) el compuesto del 30 epígrafe como un sólido color pardo.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 13,02 (s ancho, 1H), 8,21 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,66-7,61 (m, 3H), 2,73 (s, 3H); IR (KBr) 3415, 2219, 1663, 1539, 700 cm^{-1} ;

MS (API-ES-, *m/z*) 266,0 (M-1).

PREPARACIÓN 3

5 **5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**



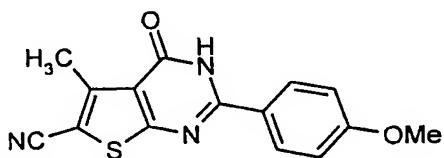
10 Se obtuvo como un sólido color pardo (47%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metil-tiofeno-3-carboxílico y 4-nitrobenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,26 (s ancho, 1H), 8,29 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (API-ES-, *m/z*) 311,0 (M-1).

15

PREPARACIÓN 4

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.

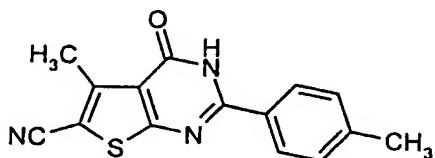


20 Se obtuvo como un sólido color pardo (99%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-metoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10,21 (s ancho, 1H), 7,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (t, 3H).

PREPARACIÓN 5

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.



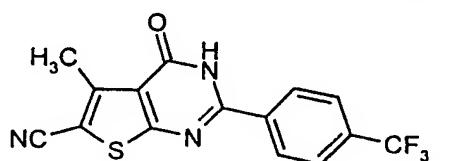
5 Se obtuvo como un sólido color pardo (72%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico y 4-metilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 10,30 (s ancho, 1H), 7,97 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

10

PREPARACIÓN 6

5-Metil-4-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.



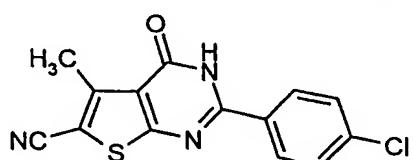
15 Se obtuvo como un sólido color pardo (81%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico y 4-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13,00 (s ancho, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,56 (t, 3H).

20

PREPARACIÓN 7

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.



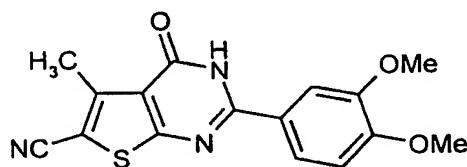
Se obtuvo como un sólido color pardo (84%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-clorobenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 13,16 (s ancho, 1H), 7,73 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,41 (d,

5 $J=8,7$ Hz, 2H), 2,78 (s, 3H).

PREPARACIÓN 8

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.



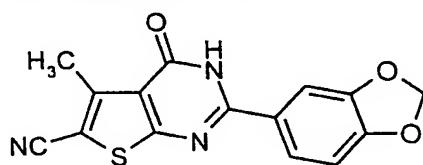
10

Se obtuvo como un sólido color pardo (99%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 3,4-dimetoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

15 RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 12,62 (s ancho, 1H), 8,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

PREPARACIÓN 9

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.

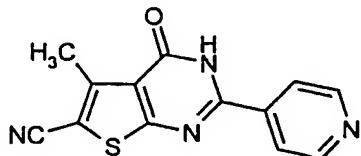


Se obtuvo como un sólido color pardo (22%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

25 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13,0 (s ancho, 1H), 7,79 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

PREPARACIÓN 10

5-Metil-4-oxo-2-piridin-4-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.



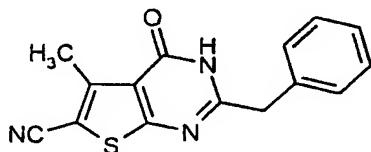
5 Se obtuvo como un sólido color pardo (63%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico e isonicotinonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de ^1H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13,14 (s ancho, 1H), 8,77 (s ancho, 2H), 8,05 (s ancho, 2H), 2,67 (s, 3H).

10

PREPARACIÓN 11

2-Bencil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.



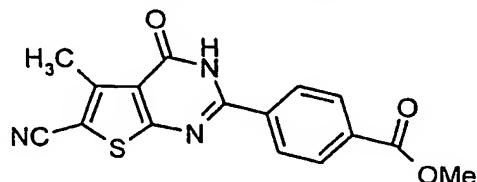
15

Se obtuvo como un sólido color pardo (65%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico y fenilacetónitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

20 RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,80 (s ancho, 1H), 7,34 -7,28 (s, 5H), 4,06 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).

PREPARACIÓN 12

25 4-[(6-ciano-5-metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoato de metilo

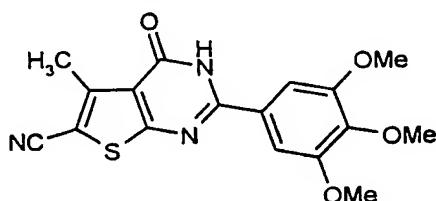


Se obtuvo como un sólido color pardo (85%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico y 4-cianobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

5 p.f.> 250 °C; RMN de ^1H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 12,90 (s ancho, 1H), 8,51 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 8,10 (d, $J=8,35$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

PREPARACIÓN 13

5-Metil-4-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidrotieno[2,3- α]pirimidin-6-carbonitrilo.



10 Se obtuvo como un sólido color pardo (63%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiopheno-3-carboxílico y 3,4,5-trimetoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

15 p.f.> 250 °C; RMN de ^1H (DMSO-d6, 300 MHz) δ 12,96 (s ancho, 1H), 7,73 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

EJEMPLOS

Siguiendo el procedimiento de síntesis descrito en el esquema 3 se llevó a reflujo durante 20 3-12 horas una solución de la tienopirimidinona (VI) correspondiente (0,18 mmol) en oxícloruro de fósforo (7 ml). Después de enfriar, se eliminó el POCl_3 a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml) y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó proporcionando la 4-clorotieno[2,3- α]pirimidina (VII) bruta correspondiente, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

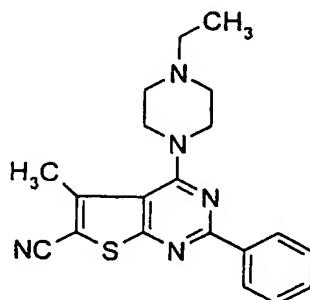
La amina correspondiente (VIII) (1,3 equiv.) se añadió a una solución de 0.27 mmol de la 4-clorotieno[2,3- α]pirimidina (VII) en 25 ml de etanol en un frasco que podía cerrarse. Se 30 cerró el frasco con una tapa de polipropileno y se calentó en una estufa convencional a 75°C durante toda la noche. Después de enfriar, se eliminó el disolvente a presión

reducida y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida proporcionando la tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (I) final.

EJEMPLO 1

5

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo



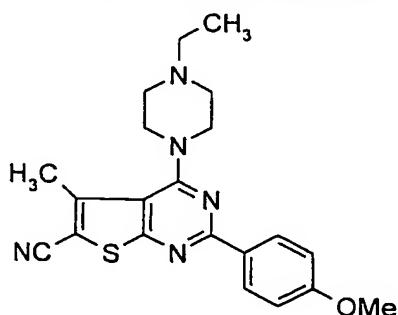
p.f. 178-179 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,49-8,45 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 3H),

10 3,66 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, J = 4,4 Hz), 2,49 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 1,14
(t, 3H, J = 7,1 Hz); IR (KBr) 2969, 2212, 1533, 1491, 1446, 1261 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 364 ($M+1$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$ (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27. Encontrado: C, 65,36; H, 6,86; N, 19,05. Rendimiento = 52%.

15

EJEMPLO 2

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo

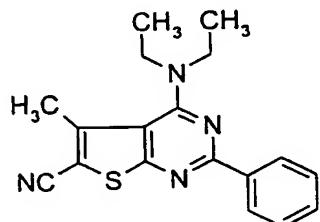


p.f: 173-175 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,43 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,99 (d, 2H, J =

20 8,7 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,65 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,72 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,50
(c, 2H, J = 7,1 Hz), 1,15 (t, 3H, J = 7,1 Hz); IR (KBr) 2812, 2211, 1533, 1252, 1165 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 394 ($M+1$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ (393,506): C, 64,10; H, 5,89; N, 17,80. Encontrado: C, 63,80; H, 5,94; N, 17,37. Rendimiento = 24%.

EJEMPLO 3

4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



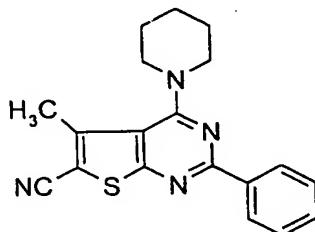
5

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,43-8,46 (m, 2H); 7,45-7,47 (m, 3H), 3,60 (c, $J=7,1$ Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,23 (t, $J=7,1$ Hz, 6H); MS (API-ES+, m/z) 323 ($M+1$) $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ (322,428). Rendimiento = 52%.

10

EJEMPLO 4

5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



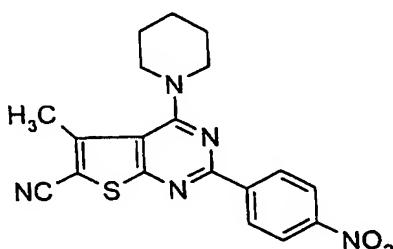
15

p.f. 142-144 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,45-8,48 (m, 2H), 7,45,7,47 (m, 3H), 3,52-4,55 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,74 -1,77 (m, 6H). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ (334,439). Rendimiento = 36%.

EJEMPLO 5

20

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

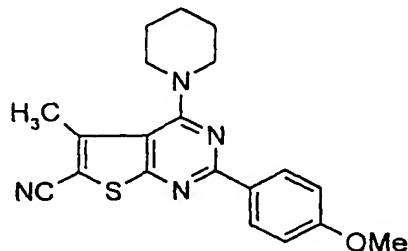


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,62 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,29 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 3,57 (s ancho, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,76 (s ancho, 6H). $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (379,437). Rendimiento = 20%.

5

EJEMPLO 6

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

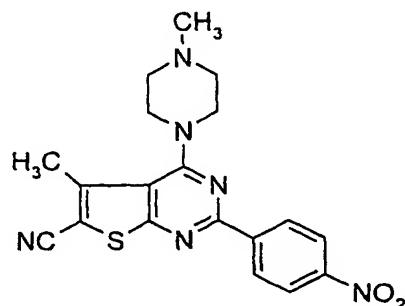


10 p.f. 202-204 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), δ 8,42 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 3,87 (s ancho, 3H), 3,51 (s ancho, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,75 (s ancho, 6H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ (364,465): C, 65,91; H, 5,53; N, 15,37. Encontrado: C, 66,74; H, 6,46; N, 15,27. Rendimiento = 15%.

15

EJEMPLO 7

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)teno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



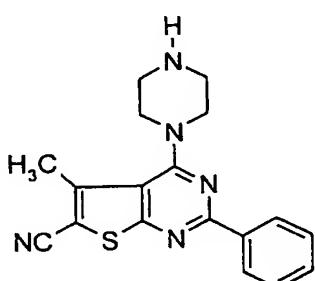
20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,63 (d, $J=8,72$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J=8,72$ Hz, 2H), 3,68-3,65 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); IR CHCl_3 (ν_{max}) 3392, 2969, 2939, 2925, 2212, 1594, 1532, 1519, 1464, 1418, 1341, 1292, 1180, 1132, 1106, 1045, 994, 870, 844, 794, 762, 736, 709 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 395,1 ($\text{M}+1$) $^+$. Análisis

calculado para $C_{19}H_{18}N_6O_2S$ (394.451): C, 57,85; H, 4,60; N, 21,31. Encontrado: C, 49,04; H, 5,17; N, 14,08. Rendimiento = 57%.

EJEMPLO 8

5

5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

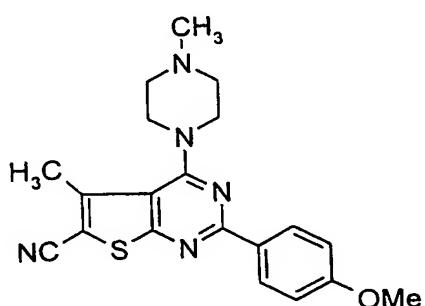


p.f. 251-253 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 8,46-8,44 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,73 (s, 3H); IR $CHCl_3$ (ν_{max}) 3432, 2926, 2211, 1635, 1532, 1490, 1438, 1403, 1377, 1362, 1330, 1298, 1258, 1229, 1183, 1171, 1143, 1120, 1055, 1025, 862, 772, 706, 665 cm^{-1} . Análisis calculado para $C_{18}H_{17}N_5S$ (335,427): C, 64,45; H, 5,11; N, 20,88. Encontrado: C, 58,03; H, 4,87; N, 17,74. Rendimiento = 58%.

EJEMPLO 9

15

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)teno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



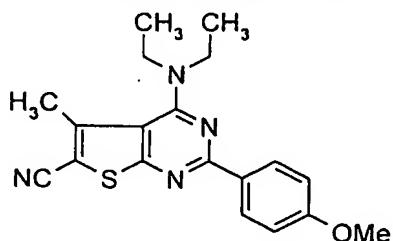
p.f. > 250 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 8,40 (d, $J=8,84$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=8,84$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,66-2,62 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); IR $CHCl_3$ (ν_{max}) 3316, 2963, 2818, 2729, 2488, 2218, 1653, 1635, 1604, 1582, 1522, 1495, 1468, 1427, 1417, 1400, 1381, 1334, 1303, 1285, 1247, 1196, 1171, 1146, 1105, 1088,

1068, 1047, 1022, 1000, 975, 846, 792, 777, 746 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ (379,480): C, 63.20; H, 5.58; N, 18.46. Encontrado: C, 64.27; H, 5.71; N, 18.20. Rendimiento = 46%.

5

EJEMPLO 10

4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

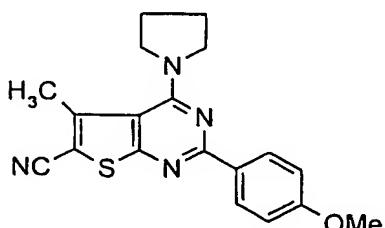


10 p.f. 154-156 $^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,41 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (c, $J=6,8$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,8$ Hz, 6H); IR (KBr) 3413, 2212, 1605, 1538, 1245, 1021, 848 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ (352,454): C, 64.75; H, 5.72; N, 15.90. Encontrado: C, 64.67; H, 5.86; N, 16.22. Rendimiento = 44%.

15

EJEMPLO 11

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

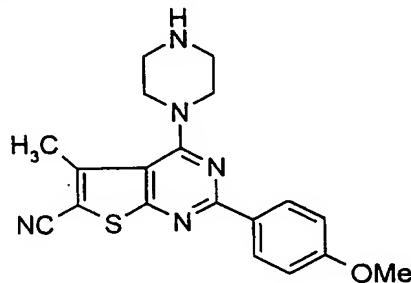


20 p.f. 176-178 $^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,40 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,87 (s, 3H), 3,82-2,97 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 4H); IR (KBr) 2972, 2206, 1607, 1500, 1395, 1248, 1025 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (350,439): C, 65.12; H, 5.18; N, 15.99. Encontrado: C, 65.30; H, 5.38; N, 19.32. Rendimiento = 43%.

25

EJEMPLO 12

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5

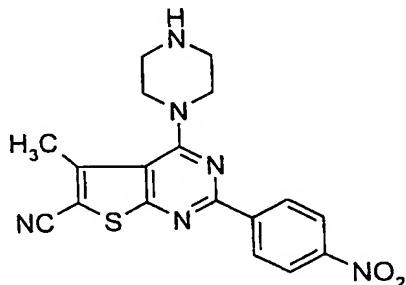
p.f. 210-212 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,36 (2H, d, $J=9,0$ Hz, H-fenilo), 7,07 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); IR (KBr) 3432, 2210, 1605, 1533, 1492, 1436, 1336, 1253, 1166, 1026, 980, 848, 794 cm^{-1} .

10 Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ (365,453): C, 62,44; H, 5,24; N, 19,16. Encontrado: C. 60,72; H. 5,44; N, 19,44. Rendimiento = 36%.

EJEMPLO 13

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-ilteno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

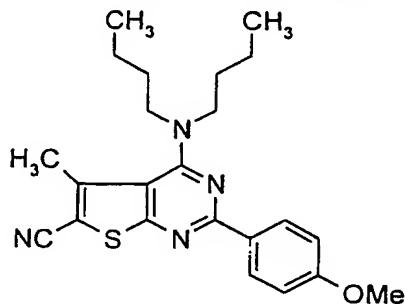
15



p.f. 250 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,43 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,33 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,36-3,31 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); IR (KBr) 3447, 3090, 2219, 1667, 1551, 1521, 1482, 1428, 1379, 1337, 1295, 1211, 1107, 1042, 1004, 870, 845, 709, 647, 538 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ (380,425): C, 56,83; H, 4,24; N, 22,09. Encontrado: C, 56,79; H, 4,76; N, 22,79. Rendimiento = 62%.

EJEMPLO 14

4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5

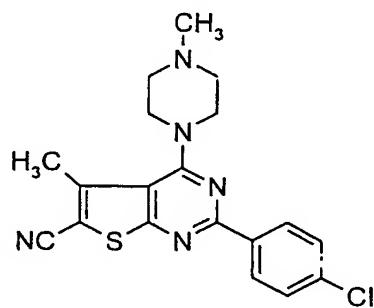
p.f. 96-98 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,55 (t, 4H, J = 7,2 Hz), 2,69 (s, 3H), 1,63 (c, 4H, J = 7,2 Hz), 1,25 (hex, 4H, J = 7,2 Hz), 0,88 (t, 6H, J = 7,2 Hz); IR (KBr) 2957, 2210, 1606, 1531, 1334, 1251 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$ (408,561): C, 67,61; H, 6,91; N, 13,71.

10 Encontrado: C, 67,87; H, 6,89; N, 13,53. Rendimiento = 38%.

EJEMPLO 15

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15

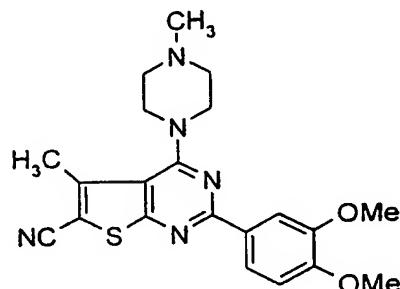


p.f. 209-210 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,41 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3,66 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,36 (s, 3H); IR (KBr) 2937, 2212, 1532, 1446, 1264, 1089 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 384 ($\text{M}+1$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{S}$ (383,899): C, 59,44; H, 4,73; N, 18,24. Encontrado: C, 59,12; H, 4,79; N, 18,53. Rendimiento = 30%.

EJEMPLO 16

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tiено[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5

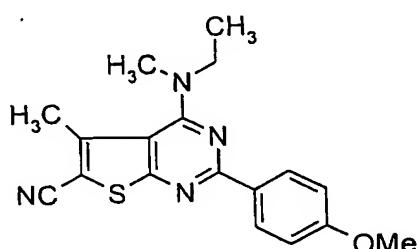


p.f. 208-209 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,12 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,64 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,39 (s, 3H); IR (KBr) 2933, 2210, 1517, 1456, 1251, 1025 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 384 ($\text{M}-\text{CN}+1$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (409,506): C, 61,59; H, 5,66; N, 17,10. Encontrado: C, 55,24; H, 5,64; N, 16,71. Rendimiento = 16%.

EJEMPLO 17

15

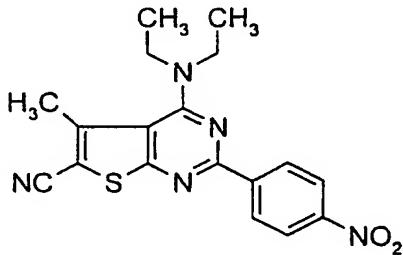
4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 122-123 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,42 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,64 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 3,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz); IR (KBr) 2933, 2209, 1606, 1582, 1395, 1250 cm^{-1} ; MS (API-ES+, m/z) 339 ($\text{M}+1$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (338,428): C, 63,88; H, 5,36; N, 16,56. Encontrado: C, 63,83; H, 5,37; N, 16,55. Rendimiento = 58%.

EJEMPLO 18

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



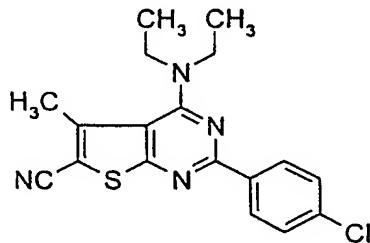
5

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,61 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,64 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,26 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3429, 2925, 2360, 2208, 1730, 1596, 1535, 1276, 714 cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (367,426). Rendimiento = 44%.

10

EJEMPLO 19

2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



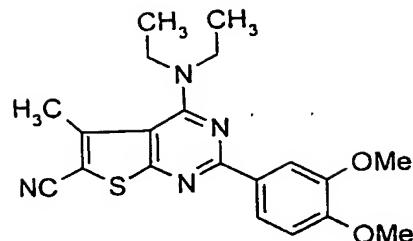
15

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,38 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,58 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3394, 2969, 2921, 2860, 2360, 2211, 1531, 849, 736 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$ (356,873): C, 60,58; H, 4,80; N, 15,70. Encontrado: C, 59,41; H, 5,66; N, 12,68. Rendimiento = 45%.

20

EJEMPLO 20

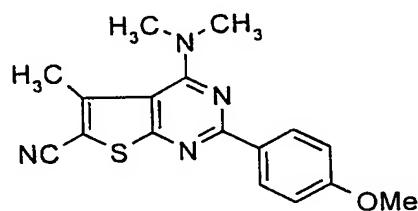
4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 159-161 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,02-8,11 (m, 2H); 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3448, 2987, 2213, 1516, 1018, 796 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (382,480): C, 62,80; H, 5,80; N, 14,65. Encontrado: C, 61,23; H, 5,76; N, 14,04. Rendimiento = 22%.

EJEMPLO 21

10 4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

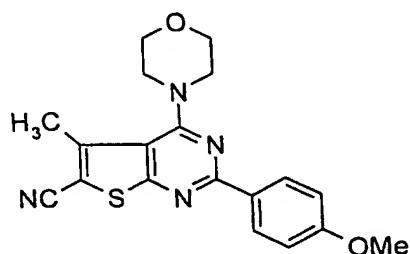


p.f. 123-125 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,42 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 6H), 2,70 (s, 3H); IR (KBr) 3419, 2926, 2853, 2206, 1606, 1512, 839 cm^{-1} . $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ (324,401). Rendimiento = 23%.

EJEMPLO 22

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

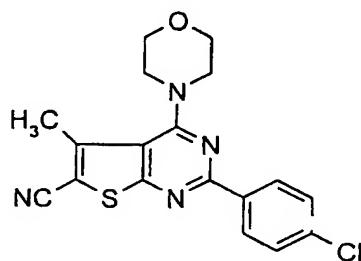
20



p.f. 204-206 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,41 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3438, 2964, 2837, 2210, 1605, 1583, 1533, 1489, 1464, 1426, 1400, 1380, 1363, 1326, 1301, 1252, 1235, 1189, 1162, 1118, 1067, 1030, 985, 926, 869, 847, 796, 748, 698, 672, 635, 614, 563, 484 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (366,438): C, 62,28; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 58,38; H, 4,76; N, 14,32. Rendimiento = 55%.

EJEMPLO 23

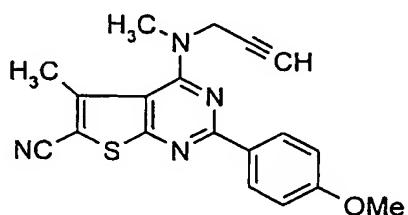
10 2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 205-207 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,40 (d, $J=8,50$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=8,50$ Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 4H), 2,72 (s, 3H). Análisis calculado para $15 \text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$ (370,857): C, 58,30; H, 4,08; N, 15,11. Encontrado: C, 42,51; H, 6,56; N, 11,03. Rendimiento = 69%.

EJEMPLO 24

20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



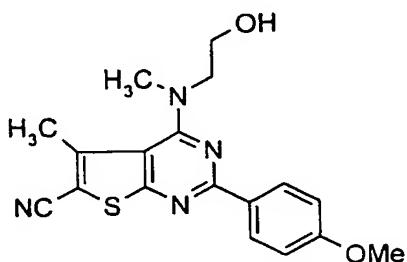
p.f. 160-171 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,42 (d, $J=9,10$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=9,10$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J=2,35$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,02 (s, 1H). Análisis

cálculado para $C_{19}H_{16}N_4OS$ (348,423): C, 65,50; H, 4,63; N, 16,08. Encontrado: C, 63,56; H, 4,84; N, 11,03. Rendimiento = 39%.

EJEMPLO 25

5

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

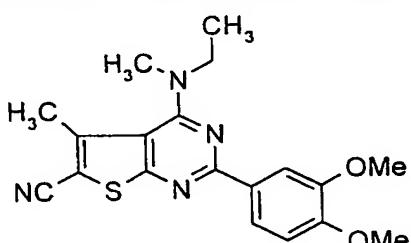


10 p.f. 144-146 °C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,25 (d, $J=8,74$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,74$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). Análisis calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2S$ (354,427): C, 61,00; H, 5,12; N, 15,81. Encontrado: C, 60,74; H, 5,31; N, 14,78. Rendimiento = 43%.

15

EJEMPLO 26

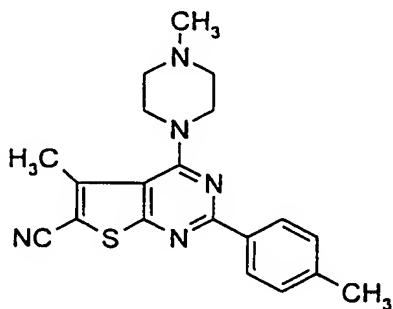
2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



20 p.f. 133-135°C; RMN de 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 8,11 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); IR (KBr) 2210, 1601, 1538, 1418, 1339, 1271, 1024 cm^{-1} . Análisis calculado para $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 60,34; H, 5,42; N, 14,09. Rendimiento = 50%.

EJEMPLO 27

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

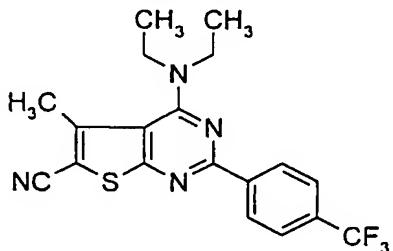


5 p.f. 207-209 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,36 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,65 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); IR (KBr) 2797, 2211, 1533, 1492, 1363, 1172 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$ (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27. Encontrado: C, 64,11; H, 5,77; N, 18,45. Rendimiento = 34%.

10

EJEMPLO 28

4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

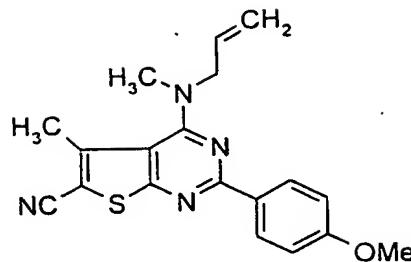


15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,55 (d, J =8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J =8,2 Hz, 2H), 3,63 (c, J =6,9 Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,25 (t, J =6,9 Hz, 6H); IR (KBr) 3419, 2976, 2926, 2209, 1535, 1517, 1325, 1116, 854, 695 cm^{-1} . $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ (390,426). Rendimiento = 33%.

20

EJEMPLO 29

4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

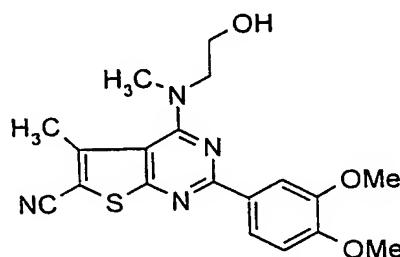


p.f. 126-128 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,40 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,92-6,00 (m, 1H), 5,27-5,37 (m, 2H), 4,17 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); IR (KBr) 3433, 2962, 2916, 2360, 2206, 1533, 1251, 1168, 847, 790 cm^{-1}

5 1. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 65,70; H, 6,13; N, 13,52. Rendimiento = 23%.

EJEMPLO 30

10 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

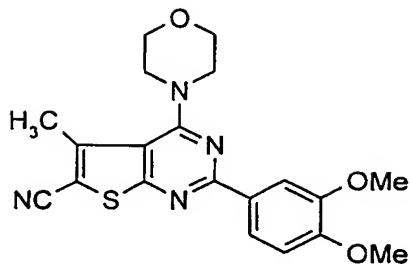


15 RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,87-7,78 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,45$ Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); MS (API-ES+, m/z) 385,1 ($\text{M}+1$) $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (384,453). Rendimiento = 9%.

EJEMPLO 31

20

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

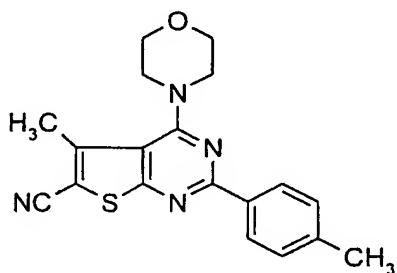


p.f. 194-196 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,11-8,02 (m, 3H), 6,95 (d, $J=8,46$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2963, 2838, 2361, 2209, 1600, 1535, 1492, 1463, 1407, 1378, 1339, 1267, 1252, 1230, 1183, 1136, 1113, 1064, 1024, 990, 915, 876, 861, 827, 790, 768, 740, 676 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (396,464): C, 60,59; H, 5,08; N, 14,13. Encontrado: C, 60,04; H, 5,09; N, 13,94. Rendimiento = 47%.

EJEMPLO 32

10

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

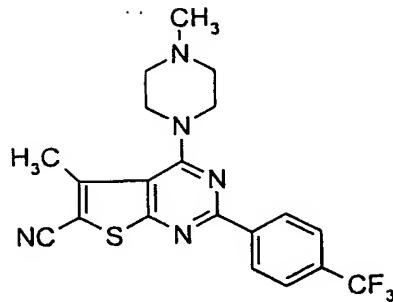


p.f. 206-207 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,34 (d, $J=8,14$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J=8,14$ Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); IR (KBr) 3447, 3023, 2982, 2928, 2863, 2210, 1605, 1524, 1489, 1441, 1377, 1329, 1267, 1170, 1112, 987, 868, 791, 735 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 59,65; H, 4,85; N, 14,64. Rendimiento = 92%.

20

EJEMPLO 33

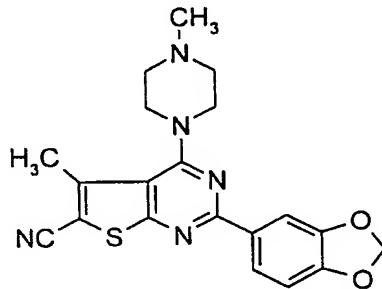
5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 187-189 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ (417,452): C, 57,54; H, 4,35; N, 16,78. Encontrado: C, 57,75; H, 4,76; N, 15,98. Rendimiento = 29%.

EJEMPLO 34

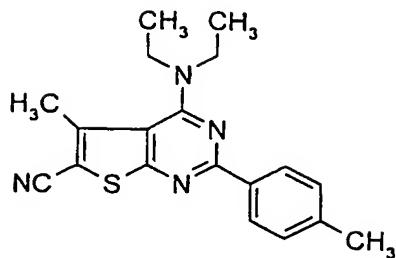
2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 196-197 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (393,463): C, 61,05; H, 4,87; N, 17,80. Encontrado: C, 59,92; H, 4,91; N, 17,26. Rendimiento = 43%.

EJEMPLO 35

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)pirimidin-6-carbonitrilo

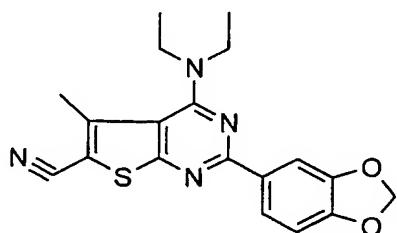


RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,33 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,58 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,22 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3440, 2970, 2928, 2209, 1534, 734 cm^{-1} . $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ (336,455). Rendimiento = 32%.

5

EJEMPLO 36

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(diethylamino)-5-methylthieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

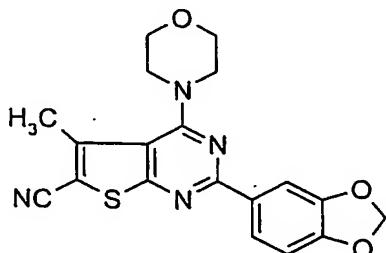


10 p.f. 199-201°C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,06 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H) 6,88 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,58 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,22 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3440, 2972, 2901, 2205, 1531, 1445, 1035, 928, 737 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (366,438): C, 62,28; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 63,84; H, 5,67; N, 14,28. Rendimiento = 17%.

15

EJEMPLO 37

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-methyl-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

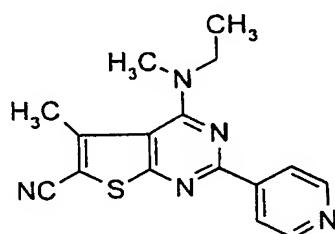


20

p.f.: 197-198°C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,07 (dd, $J=8,24$ y $1,65$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,65$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,90-3,87 (m, 4H), 3,59-3,50 (m, 4H), 2,71 (s, 3H); IR (KBr) 3445, 2960, 2901, 2858, 2207, 1376, 1358, 1324, 1257, 1231, 1178, 1149, 1111, 1066, 917, 878, 862, 827, 811, 789, 738, 713 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (380,422): C, 59,99; H, 4,24; N, 14,73. Encontrado: C, 58,82; H, 4,20; N, 14,25. Rendimiento = 57%.

EJEMPLO 38

10 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

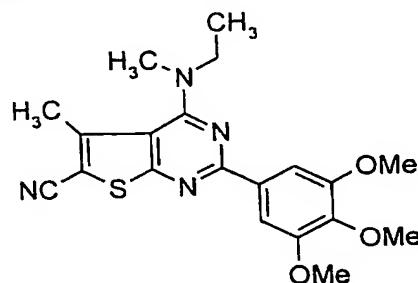


p.f. 162-164 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,75 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,70 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); IR (KBr) 2970, 2212, 1599, 1539, 1381, 1181, 1024 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ (309,390): C, 62,11; H, 4,89; N, 22,64. Encontrado: C, 61,46; H, 4,83; N, 21,87. Rendimiento = 55%.

EJEMPLO 39

20

4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



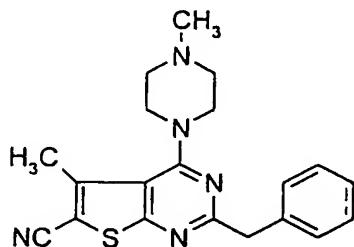
p.f. 163-164 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7,78 (s, 2H), 3,99 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); IR (KBr) 2937,

2210, 1537, 1391, 1127 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (398,480): C, 60,28; H, 5,56; N, 14,06. Encontrado: C, 59,98; H, 5,43; N, 13,95. Rendimiento = 55%.

EJEMPLO 40

5

2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

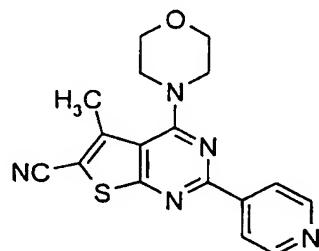


Aceite; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7,42-7,24 (m, 5H), 4,17 (s, 2H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); IR (KBr) 2934, 2212, 1532, 1261, 1140 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$ (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27. Encontrado: C, 64,48; H, 5,90; N, 19,51. Rendimiento = 81%.

EJEMPLO 41

15

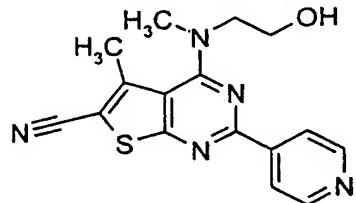
5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. > 250°C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,75 (d, J =5,51 Hz, 2H), 8,27 (d, J =5,51 Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 4H), 2,74 (s, 3H); IR (KBr) 3434, 2950, 2922, 2852, 2210, 1448, 1427, 1401, 1379, 1367, 1324, 1301, 1242, 1181, 1110, 1053, 1011, 984, 916, 869, 846, 789 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ (337,400): C, 60,52; H, 4,48; N, 20,76. Encontrado: C, 58,97; H, 4,50; N, 20,05. Rendimiento = 53%.

EJEMPLO 42

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



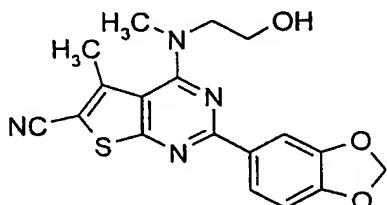
5 p.f. 194-195 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,73 (d, $J=6,15$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J=6,15$ Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); IR (KBr) 3279, 2215, 1601, 1566, 1534, 1518, 1492, 1439, 1400, 1371, 1331, 1270, 1155, 1123, 1069, 1038, 1000, 845, 795, 748, 702, 672 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ (325,389): C, 59,06; H, 4,65; N, 21,52. Encontrado: C, 48,32; H, 4,02; N, 21,90. Rendimiento = 40%.

10

EJEMPLO 43

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15



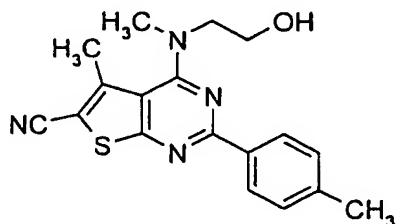
p.f. 195-197 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,99 (dd, $J=8,24$ y $1,65$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=1,65$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); IR (KBr) 3548, 3426, 2901, 2206, 1735, 1625, 1539, 1501, 1444, 1404, 1377, 1363, 1343, 1324, 1249, 1192, 1109, 1076, 1059, 1032, 1009, 953, 933, 914, 878, 833, 812, 792, 738, 713 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (368,411): C, 58,68; H, 4,38; N, 15,21. Encontrado: C, 57,66; H, 4,56; N, 15,01. Rendimiento = 39%.

25

EJEMPLO 44

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5



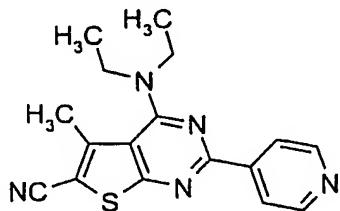
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,35 (d, $J=8,24$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=8,24$ Hz, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); IR (KBr) 3457, 3413, 2960, 2921, 2211, 1670, 1610, 1535, 1495, 1436, 1408, 1391, 1375, 1331, 1302,

10 1173, 1125, 1050, 1028, 1005, 835, 788, 736, 692 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (338,428): C, 63,88; H, 5,36; N, 16,56. Encontrado: C, 62,71; H, 5,68; N, 16,26. Rendimiento = 42%.

EJEMPLO 45

15

4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

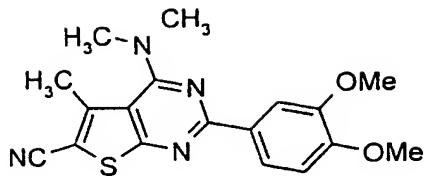


P.f.: 169-171 $^{\circ}\text{C}$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,75 (d, $J=6,0$ Hz, 2H); 8,26 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,63 (c, $J=7,1$ Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 6H); IR (KBr) 3423, 2924, 2212, 1597, 1535, 842, 785 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$ (323,417): C, 63,13; H, 5,30; N, 21,65. Encontrado: C, 63,97; H, 5,40; N, 21,47. Rendimiento = 8%.

EJEMPLO 46

25

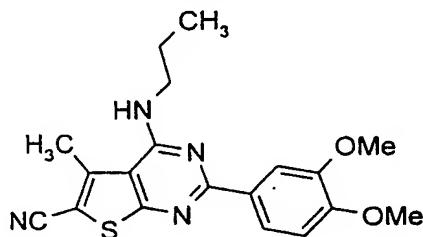
2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5 p.f. 198-200 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (s, 3H); IR (KBr) 3440, 2110, 1667, 1602, 1456, 1024, 790 cm^{-1} . $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (354,427). Rendimiento = 12%.

EJEMPLO 47

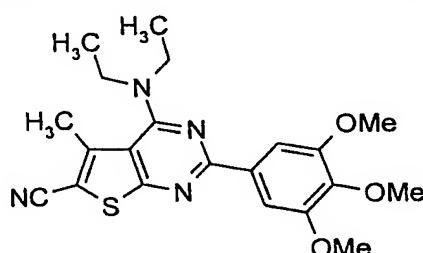
2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)thieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



10 p.f. 179-181 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,53 (s ancho, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); IR (KBr) 3440, 2926, 2204, 1671, 1556, 1269, 785 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 60,97; H, 6,00; N, 15,11. Rendimiento = 6%.

EJEMPLO 48

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)thieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



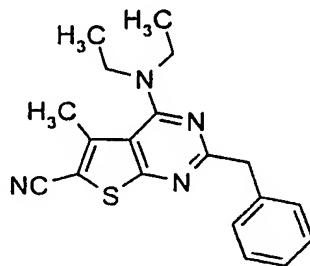
20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7,76 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (c, $J=7,1$ Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 6H); IR (KBr) 3438, 2962, 2936, 2210, 1737, 1531,

1127, 858, 713 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (412,506): C, 61,14; H, 5,86; N, 13,58. Encontrado: C, 61,00; H, 6,44; N, 13,92. Rendimiento = 33%.

EJEMPLO 49

5

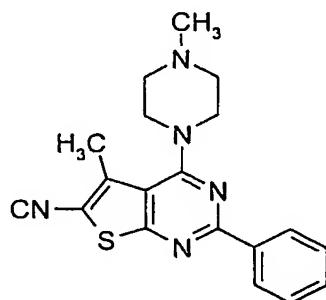
2-Bencil-4-(diethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ 7,17-7,38 (m, 5H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (c, $J=6,9$ Hz, 4H),
10 2,62 (s, 3H), 1,12 (t, $J=6,9$ Hz, 6H), IR (KBr) 3369, 1727, 1534, 1494, 794 cm^{-1} . $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ (336,455). Rendimiento = 12%.

EJEMPLO 50

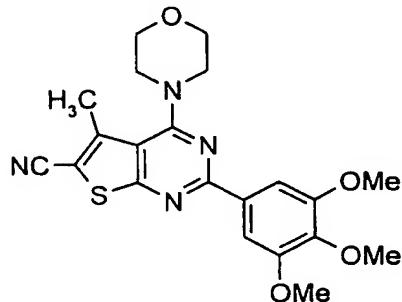
15 **5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 223-225 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,48-8,40 (m, 3H), 7,49-7,46 (m, 3H),
3,69-3,63 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,66-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); IR (KBr) 3416, 2969,
20 2921, 2212, 1532, 1445, 1402, 1377, 1360, 1326, 1298, 1172, 1141, 1063, 1027, 998,
861, 772, 705, 691, 680, 661 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$ (349,454): C, 65,30;
H, 5,48; N, 20,04. Encontrado: C, 62,32; H, 5,27; N, 20,75. Rendimiento = 42%.

EJEMPLO 51

5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



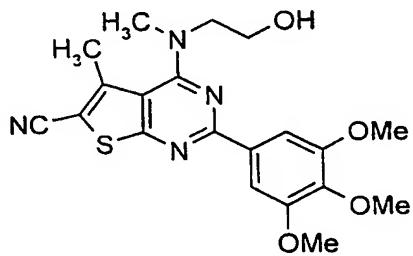
5 p.f. >250 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,76 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 4H), 2,73 (s, 3H); IR (KBr) 3391, 2922, 2846, 2359, 2209, 1592, 1291, 1225, 1156, 986, 792, 733 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (426,490): C, 59,14; H, 5,20; N, 13,14. Encontrado: C, 56,47; H, 5,96; N, 13,72. Rendimiento = 55%.

10

EJEMPLO 52

4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

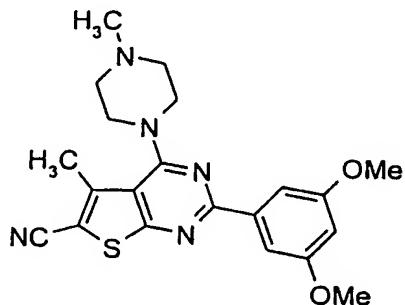
15



p.f. 164-166 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,68 (s, 2H), 3,99 (t, $J=4,64$ Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (t, $J=4,64$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3513, 2935, 2210, 2203, 1692, 1591, 1538, 1501, 1463, 1391, 1224, 1004, 925, 789, 717 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (414,479): C, 57,96; H, 5,35; N, 13,52. Encontrado: C, 58,96; H, 5,96; N, 13,72. Rendimiento = 19%.

EJEMPLO 53

2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



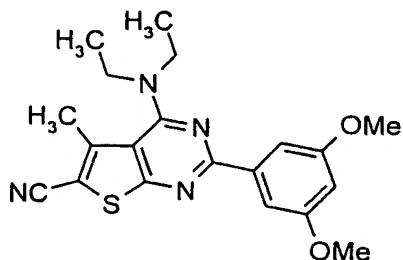
5

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,61 (s ancho, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s ancho, 4H), 2,34 (s, 3H); IR (KBr) 3440, 2938, 2210, 1740, 1591, 1534, 1150, 792 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (409,506): C, 61,59; H, 5,66; N, 17,10. Encontrado: C, 61,05; H, 5,78; N, 17,78. Rendimiento = 42%.

10

EJEMPLO 54

4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



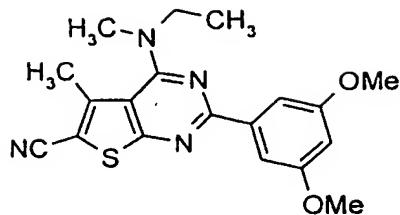
15

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64 (s, $J=2,3$ Hz, 2H), 6,58 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,59 (c, $J=6,9$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,9$ Hz, 6H); IR (KBr) 3399, 2976, 2934, 2211, 1522, 1442, 1199, 1067, 738 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (382,480): C, 62,80; H, 5,80; N, 14,65. Encontrado: C, 62,36; H, 5,87; N, 14,82.

20 Rendimiento = 44%.

EJEMPLO 55

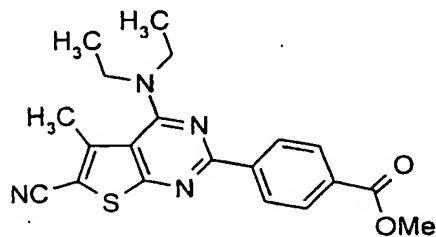
2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 145-148°C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,65 (d, $J=2,34$ Hz 2H), 6,59 (t, $J=2,34$ Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,64 (dd, $J=7,04$ Hz, 4,07 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,31 (t, $J=7,04$ Hz, 3H); IR (NaCl) 2210, 1521, 1497, 1442, 1391, 1202, 1064 cm^{-1} . Análisis 5 calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 61,04; H, 5,64; N, 15,85. Rendimiento = 50%.

EJEMPLO 56

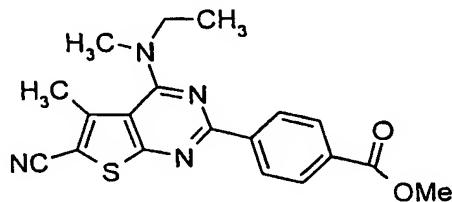
10 **Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-benzoico**



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,49 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (c, $J=7,2$ Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 6H). IR (KBr) 3393, 3295, 1521, 1497, 1442, 1391, 1202, 1064 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (380,465): C, 63,14; H, 5,30; N, 14,73. Encontrado: C, 60,89; H, 5,47; N, 14,39. Rendimiento = 24%.

EJEMPLO 57

20 **Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico**



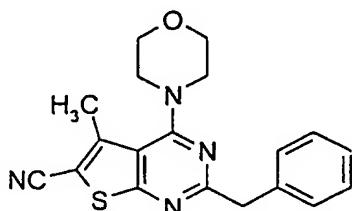
p.f. 125-128 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=8.35$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=14.22$ Hz, 7.18 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.35 (t, $J=14.22$ Hz, 3H); IR (KBr) 2211, 1721, 1643, 1536, 1496, 1277, 1103, 1015, 719 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (366.438): C, 62.28; H, 4.95; N, 15.29. Encontrado: C, 59.28; H, 5.13; N, 15.22. Rendimiento = 57%.

5

EJEMPLO 58

2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10



p.f. 88-90°C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 4H) 2.65 (s, 3H); IR (KBr) 3385, 3061, 3028, 2963, 2498, 1532, 1298, 1093, 997, 861, 798, 696 cm^{-1} . Análisis

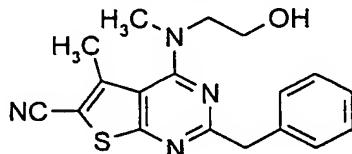
15

calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (350.439): C, 65.12; H, 5.18; N, 15.99. Encontrado: C, 63.16; H, 5.47; N, 15.39. Rendimiento = 59%.

EJEMPLO 59

20

2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)methylamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

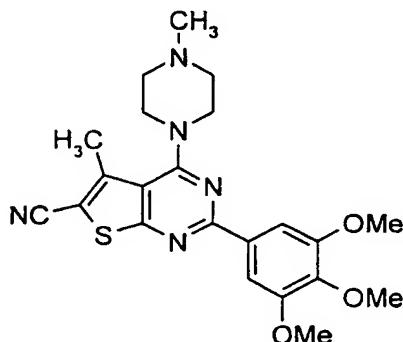


RMN de ^1H δ 7.42-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (t, $J=4.64$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J=4.64$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); IR (KBr) 3401, 3085, 3028, 2924, 1503, 1257, 1074, 1029, 800, 784, 695 cm^{-1} . Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (338.428): C, 63.88; H, 5.36; N, 16.56. Encontrado: C, 63.32; H, 5.05; N, 16.55. Rendimiento = 43%.

EJEMPLO 60

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,77 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); IR (KBr) 3384, 2925, 2851, 2360, 1733, 1590, 1507, 1259, 1124, 998, 779 cm^{-1} . $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (439,532). Rendimiento = 75%.

10

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Preparación de comprimidos

15

Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
20 Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Usando un mezclador, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 25 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión usando un compactador de cilindros que produce un material comprimido en forma copos. El material comprimido en forma de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se

añaden una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezclan. El producto mezclado se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro. obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

5

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

10	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Esterato de magnesio	1,5 mg
15	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg
20	Usando un granulador de lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglomerante. Usando un granulador de lecho fluidizado, se pulveriza la solución aglomerante sobre la mezcla anterior dando un granulado. Se añade una porción de 4,5 g
25	de estearato de magnesio al granulado obtenido y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada de un sistema de matriz/punzón bicóncavo de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.
30	Por separado, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento dando los comprimidos con un recubrimiento pelicular que pesan cada uno 154,5 mg.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

Preparación de cápsulas

5 Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa monohidratada	200 mg
Dióxido de silicio coloidal	2 mg
Almidón de maíz	20 mg
10 Estearato de magnesio	4 mg

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y luego se llena en 5.000 cápsulas de gelatina.

15

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

Preparación de una crema

20 Formulación:

Compuesto de la presente invención	1%
Alcohol cetílico	3%
Alcohol estearílico	4%
Monoestearato de glicerilo	4%
25 Monoestearato de sorbitán	0,8%
Monoestearato de sorbitán POE	0,8%
Vaselina líquida	5%
Metilparabeno	0,18%
Propilparabeno	0,02%
30 Glicerina	15%
Agua purificada, c.s.p.	100%

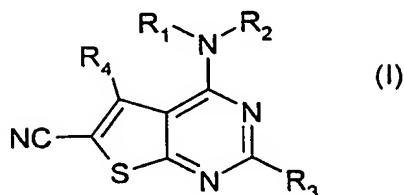
Se prepara una crema en forma de emulsión de aceite en agua con los ingredientes citados anteriormente usando procedimientos convencionales.

35

REIVINDICACIONES:

1) Un compuesto de fórmula (I):

5



15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

- R_1 y R_2 bien

(a) representan independientemente :

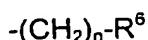
(i) un átomo de hidrógeno

20

(ii) un grupo seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono- o di-alquilaminoacilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino;

25

(iii) un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 4 y R^6 representa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo

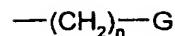
30

o bien

(b) R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo saturado o insaturado y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxi, alcoxi, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilenodioxi, amino, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alquilaminoacilo, nitro, ciano o trifluorometilo;

40

- R_3 es un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico que comprende de cero a cuatro heteroátomos, estando dicho 5 grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo y alquíleno, que están opcionalmente sustituidos con uno 10 o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- (iii) grupos fenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alquilenodioxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcoxcarbonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo

15

2) Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 bien:

(a) representan independientemente átomos de hidrógeno, grupos seleccionados de 20 grupos alquilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxi o grupo cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono;

o bien

(b) R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 25 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $C_1.C_4$ que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxi;

30 3) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en las que R_1 bien:

(a) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono; o

(b) forma junto con R₂ y el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo y grupos acilo.

5

4) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en las que R₁

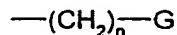
(a) representa un grupo seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y dialquilamino; o

10

(b) forma junto con R₁ y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

15

5) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃



20 en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico que comprende de cero a un heteroátomo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

25 (i) átomos de halógeno;
(ii) grupos alquilo C₁.C₈ no sustituidos, grupos alcoxi C₁.C₈ no sustituidos, alquilenodioxi, nitro, trifluorometilo y grupos aloxicarbonilo no sustituidos que tienen una parte alquilo C₁.C₈.

30 6) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁.C₈ no sustituido o un grupo arilo C₅.C₁₄ no sustituido.

7) Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 6, en el que R₄ representa un grupo alquilo C₁.C₄ no sustituido.

8) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo o bencilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

5

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo C₁-C₈ no sustituidos, grupos alcoxi C₁-C₈ no sustituidos, grupos alquilenodioxi C₁-C₃ no sustituidos, nitro, trifluorometilo y alcoxicarbonilo no sustituidos cuya parte alquílica tiene entre 1 y 8 átomos de carbono;

10

9) Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

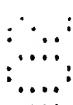


4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



20

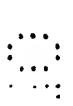
5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



25

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



30

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20 4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35

4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
5

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10 2-Bencil-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
15

4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
20

4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25 Éster metílico del ácido 4-(6-Ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)benzoico

Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmethylamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico
30

2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

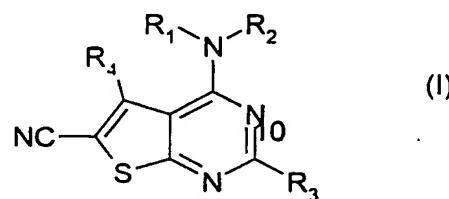
2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)metilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

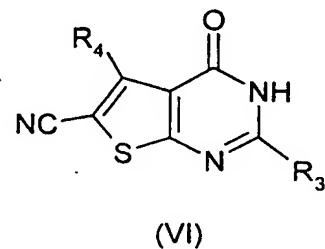
10) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho procedimiento:

15

(a) hacer reaccionar la tienopirimidinona de fórmula (VI)

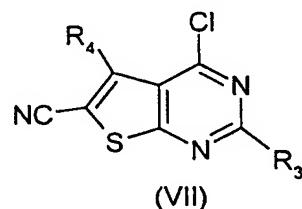


con un agente de cloración

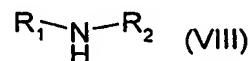
20

(b) eliminar el exceso de agente de cloración después de enfriar

(c) opcionalmente aislar la clorotienopirimidina de fórmula (VII)



(d) hacer reaccionar la clorotienopirimidina de fórmula (VII) con una amina (VIII)



en la que R_1 y R_2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una atmósfera cerrada a temperaturas que varían de 40°C a 120°C.

11) Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en el
5 tratamiento de un estado patológico o enfermedad que es susceptible de ser
mejorado mediante la inhibición de PDE7.

12) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 9 mezclado con un diluyente o excipiente
farmacéuticamente aceptable.

13) Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o
enfermedad que es susceptible de ser mejorado mediante la inhibición de PDE7.

15 14) Uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento es para usar en el
tratamiento o prevención de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T y
enfermedades de las vías respiratorias.

20 15) Uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento es para usar en el
tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, dermatitis atópica, enfermedad
pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia
linfoide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto trás
trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa

25 16) Un procedimiento para tratar un sujeto que padece un estado patológico o
enfermedad que es susceptible de ser mejorado mediante la inhibición de PDE7,
comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de
un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

30 17) Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que el estado patológico o
enfermedad es asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfoide y otras formas de
cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto trás trasplante de órganos, psoriasis,
35 artritis reumatoide y colitis ulcerosa.

18) Un producto de combinación que comprende:

- a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
- b) otro compuesto seleccionado de (a) inhibidores de PDE4, (b) antagonistas de
5 receptores de adenosina A_{2A}, (c) antiinflamatorios no esteroides (AINEs), (d) inhibidores de COX-2, (e) inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y (f) esteroides

para el uso simultáneo, por separado o secuencial.

PCT Application
PCT/EP2004/000584

